

Practitioner's Docket No.: 796\_007

#7  
PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the application of: Takao OHNISHI, Toshikazu HIROTA and Shigeki KIRA

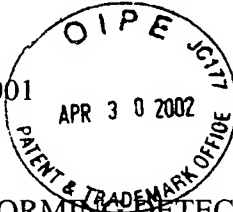
Ser. No.: 10/023,455

Group Art Unit: Not Assigned

Filed: December 17, 2001

Examiner: Not Assigned

Conf. No.: 2269



For: METHOD OF FORMING DETECTION SPOTS ON AN ANALYTE  
DETECTION CHIP

Box Missing Parts  
Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

I hereby certify that this correspondence is being deposited  
with the United States Postal Service as first class mail  
addressed to Box Missing Parts, Assistant Commissioner  
for Patents, Washington D.C. 20231 on April 19, 2002.

*Elizabeth A. VanAntwerp*  
Elizabeth A. VanAntwerp

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the  
following foreign country was requested by applicants on December 17, 2001 for the  
above-identified application:

<u>Country</u>	<u>Application Number</u>	<u>Filing Date</u>
Japan	2000-383,752	December 18, 2000

In support of this claim, a certified copy of the Japanese Application is enclosed  
herewith.

Respectfully submitted,

April 19, 2002  
Date

*Stephen P. Burr*  
Stephen P. Burr  
Reg. No. 32,970

SPB/eav

BURR & BROWN  
P.O. Box 7068  
Syracuse, NY 13261-7068

Customer No.: 25191  
Telephone: (315) 233-8300  
Facsimile: (315) 233-8320



日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2000年12月18日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2000-383752

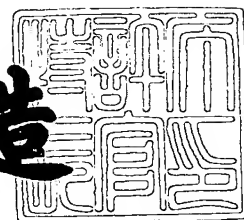
出 願 人  
Applicant(s):

日本碍子株式会社

2001年12月28日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001--3113021

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 PA00-138  
 【あて先】 特許庁長官 殿  
 【国際特許分類】 C12Q 1/68  
 G01N 33/48  
 G01N 33/50

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市瑞穂区須田町 2 番 5 6 号 日本碍子株式会社内  
 【氏名】 大西 孝生

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市瑞穂区須田町 2 番 5 6 号 日本碍子株式会社内  
 【氏名】 廣田 寿一

【発明者】

【住所又は居所】 名古屋市瑞穂区須田町 2 番 5 6 号 日本碍子株式会社内  
 【氏名】 吉良 茂樹

【特許出願人】

【識別番号】 000004064  
 【氏名又は名称】 日本碍子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100088971  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 大庭 咲夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100115185  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 加藤 慎治

【選任した代理人】

【識別番号】 100076842  
 【弁理士】

特 2 0 0 0 - 3 8 3 7 5 2

【氏名又は名称】 高木 幹夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 075994

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 担体の表面に互いに異なる成分を構成成分とする多数の検出ポイントを整列配置してなり、付与される被検体中の特定成分と前記各検出ポイント中の特定の検出ポイントとの特異的関係を判定することにより、前記被検体中の特定成分を検出する検出用チップにおける検出ポイントの形成方法であり、各検出ポイントを前記担体の表面にスポットする手段として、検出ポイントの構成成分を含有するスポット液を噴射する噴射ユニットを 1 または複数備える複数台の噴射モジュールを採用し、これらの噴射モジュールに対応する複数の担体の表面に対して、前記各噴射モジュールの噴射ユニットから同時にスポット液を噴射して、前記各担体の表面に同時に検出ポイントを形成することを特徴とする被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の検出ポイントの形成方法において、前記各噴射モジュールにおける噴射ユニットの前記各担体の表面に対向する位置は前記各検出ポイントの間隔の整数倍の間隔で設定され、前記各噴射モジュールが前記各担体の表面の上方を順次移動して担体の表面の異なる部位に検出ポイントを順次スポットすることを特徴とする被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法。

【請求項 3】 請求項 2 に記載の検出ポイントの形成方法において、前記各噴射モジュールが前記各担体の表面の上方を順次移動する間、前記噴射ユニットの前記各担体の表面から外れる部位での噴出状態を、同噴射ユニットの動作状態の良否を判断するための判断手段とすることを特徴とする被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法。

【請求項 4】 請求項 1, 2 または 3 に記載の検出ポイントの形成方法において、前記噴射モジュールの噴射ユニットは少なくとも 1 個で、外部からスポット液を注入するための注入口と、前記スポット液が注入・充填されるキャビティと、前記スポット液を吐出するための吐出口が形成され、前記キャビティはセラミックからなり、前記キャビティの少なくとも一側壁に貼着された圧電／電歪素子を備

え、前記キャビティ内で前記スポット液が内部で流動可能に構成され、前記圧電／電歪素子の駆動により前記キャビティの体積を変化させ、同キャビティ内の前記スポット液を吐出口を通して一定量吐出して、前記担体の表面に検出ポイントを形成することを特徴とする被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法。

【請求項 5】請求項 1，2，3 または 4 に記載の検出ポイントの形成方法において、前記各噴射モジュールは、互いに異なる成分の検出ポイントを構成するスポット液を収容する多数の噴射ユニットを備えていることを特徴とする被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法。

【請求項 6】請求項 1，2，3，4 または 5 に記載の検出ポイントの形成方法において、前記検出用チップは、DNA 断片を構成成分とする検出ポイントを有する DNA チップ、抗体を構成成分とする検出ポイントを有するバイオチップ、または、プロテインを構成成分とする検出ポイントを有するプロテインチップであることを特徴とする被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、DNA チップ、バイオチップ、プロテインチップ等、被検体の検出用チップの検出ポイントを形成する形成方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

検出用チップは、スライドガラス等の担体の表面に、互いに異なる成分を構成成分とする多数の検出ポイントを整列配置してなるもので、付与される被検体中の特定成分と各検出ポイント中の特定の検出ポイントとの特異的関係を判定することにより、被検体中の特定成分を検出するものである。このような検出用チップとしては、具体的には、DNA チップ、バイオチップ、プロテインチップ等を挙げることができる。

【0003】

これらの検出用チップの構成および機能について、DNA チップを例示して詳

細に説明する。DNAチップは、特定の既知の遺伝子配列が現れているか否かを検査するための発現解析や、遺伝子配列と体質、疾病等との関係を特定するための多様性解析等利用されるもので、互いに異なるDNA断片を構成成分とする検出ポイントを、数 $\text{cm}^2$ ～十数 $\text{cm}^2$ の大きさの担体の表面に数十個～数万個備えている。

## 【0004】

当該DNAチップにおいては、担体の表面の各検出ポイントをDNAのターゲットとし、かつ、被検体中のDNAを蛍光色素でラベルしてプローブとするもので、プローブDNAをターゲットDNAにハイブリダイズさせて、各検出ポイントの蛍光強度を専用の解析装置で測定することにより、プローブDNAを測定するものである。なお、バイオチップおよびプロテインチップの場合においては、検出ポイントの構成成分を異にするとともに被検体中の被特定成分を異にするが、機能的にはDNAチップに類似するものである。

## 【0005】

このように、検出用チップにおいては、その担体の表面に、互いに構成成分を異にする多数の検出ポイントを整列配置されていることが必須不可欠であり、当該検出用チップの形成においては、互いに構成成分を異にする多数の検出ポイントを高密度にスポットすることが極めて重要になる。検出ポイントを形成する一般的な手段としては、スポッターを用いるスポッティング法が採用されている。

## 【0006】

上記スポッティング法で用いるスポッターは、スポット液を保持して担体表面にスポットを形成するピン等のスポット形成手段と、ピン等のスポット形成手段をx軸、y軸およびz軸方向へ移動する駆動手段を備えた装置で、検出ポイントを構成するスポット液を保持した1または複数のピンを、担体の表面の上方にてx軸方向およびy軸方向に移動させるとともに、設定された移動位置にてz軸方向に移動させてピンの先端を担体の表面に当接し、スポット液を担体の表面の設定された部位にスポットして検出ポイントを形成するものである。

## 【0007】

すなわち、当該スポッティング法では、スポッティングに際しピンをx軸方向

、y軸方向、およびz軸方向へ移動させるもので、特に、スポッティング時には、ピンをz軸方向（担体の表面に向かう方向）へ移動させてその先端を担体の表面に的確に当接させる必要がある。

## 【0008】

## 【発明が解決しようとする課題】

ところで、当該スポッティング法において、そのスポッティングの効率を上げるためには、複数のピンを採用して複数の担体の表面に同時にスポッティングする方法が考えられる。しかしながら、当該スポッティング法においては、スポッティングに際して、ピンをx軸方向、y軸方向、およびz軸方向へ移動させるもので、特に、スポッティング時には、ピンをz軸方向（下方向）へ移動させてその先端を担体の表面に的確に当接する必要があることから、全てのピンのz軸方向への移動およびそれらの動作の同期には、極めて高い精度が要求されることになり、当該スポッティング法では、複数のピンを用いて同時に複数の担体の表面に的確にスポットすることは現状では不可能である。

## 【0009】

このため、当該スポッティング法では、1回のスポッティングで1個の担体の表面にスポットし、このスポッティングを各担体の表面に循環移動させて1個の担体の表面毎に順次行わざるを得ない。このため、担体の表面に数千個～数万個の検出ポイントを有する検出用チップを大量に形成するには、極めて長時間を要することになって、検出用チップを極めて高価なものとしている。

## 【0010】

従って、本発明の目的は、検出ポイントを構成する成分を含むスポット液を、複数の担体に同時にスポットすることを可能として、担体の表面に数千個～数万個の検出ポイントを有する検出用チップを形成する効率を飛躍的に向上させることにある。

## 【0011】

## 【課題を解決するための手段】

本発明は、被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法に関するもので、特に、担体の表面に互いに異なる成分を構成成分とする多数の検出ポイン



トを整列配置してなり、付与される被検体中の特定成分と前記各検出ポイント中の特定の検出ポイントとの特異的關係を判定することにより、前記被検体中の特定成分を検出する検出用チップを適用の対象とするものである。

## 【 0 0 1 2 】

しかして、本発明に係る検出ポイントの形成方法においては、各検出ポイントを前記担体の表面にスポットする手段として、検出ポイントの構成成分を含有するスポット液を噴射する噴射ユニットを1または複数備える複数台の噴射モジュールを採用し、これらの噴射モジュールに対応する複数の担体の表面に対して、前記各噴射モジュールの噴射ユニットから同時にスポット液を噴出して、前記各担体の表面に同時に検出ポイントを形成することを特徴とするものである。

## 【 0 0 1 3 】

本発明に係る検出ポイントの形成方法においては、前記各噴射モジュールにおける噴射ユニットは少なくとも1個で、外部からスポット液を注入するための収入口と、前記スポット液が注入・充填されるキャビティと、前記スポット液を吐出するための吐出口が形成され、前記キャビティはセラミックからなり、同キャビティの少なくとも一側壁に貼着された圧電／電歪素子を備え、前記キャビティ内で前記スポット液が内部で流動可能に構成され、前記圧電／電歪素子の駆動により前記キャビティの体積を変化させ、同キャビティ内の前記スポット液を吐出口を通して一定量吐出して、前記担体の表面に検出ポイントを形成するように構成することができる。

## 【 0 0 1 4 】

また、本発明に係る検出ポイントの形成方法においては、前記各噴射モジュールが前記各担体の表面上を順次移動する間、前記噴射ユニットの前記各担体の表面から外れる部位での噴出状態を、同噴射ユニットの動作状態の良否を判断するための判断手段とすることができる。

## 【 0 0 1 5 】

また、本発明に係る検出ポイントの形成方法においては、前記噴射モジュールの噴射ユニットを、少なくとも1個で、外部からスポット液を注入するための収入口と、当該スポット液が注入・充填されるキャビティと、当該スポット液を吐

出する吐出口が形成され、当該キャビティはセラミックからなり、キャビティの少なくとも一側壁に貼着された圧電／電歪素子を備えた構成とし、かつ、前記キャビティを充填されたスポット液が内部で流動可能にする構成として、前記圧電／電歪素子の駆動により前記キャビティの体積を変化させることにより同キャビティ内のスポット液が吐出口を通して一定量吐出して、前記担体の表面に検出ポイントを形成するようにすることができる。

## 【 0 0 1 6 】

また、本発明に係る検出ポイントの形成方法において、前記各噴射モジュールを、互いに異なる成分の検出ポイントを構成するスポット液を収容する多数の噴射ユニットを備える構成とすることができる。

## 【 0 0 1 7 】

また、本発明に係る検出ポイントの形成方法において、前記検出用チップの対象を、DNA断片を構成成分とする検出ポイントを有するDNAチップ、抗体を構成成分とする検出ポイントを有するバイオチップ、または、プロテインを構成成分とする検出ポイントを有するプロテインチップ等とすることができる。

## 【 0 0 1 8 】

## 【発明の作用・効果】

本発明に係る検出ポイントの形成方法においては、検出ポイントをスポットする手段として噴射ユニットを用いる噴射方式の手段を採用して、上記したピン方式のスポッティング法の欠点を解消しているものである。このため、本発明に係る検出ポイントの形成方法では、1または複数の噴射ユニットを備える複数台の噴射モジュールを採用して、これらの噴射モジュールの各噴射ユニットから、同噴射モジュールに対応する数の担体の表面に同時にスポット液を噴射することが可能となり、かかる手段を採用して、担体の表面に数千個～数万個の検出ポイントを有する検出用チップの形成効率を向上させているものである。

## 【 0 0 1 9 】

すなわち、本発明に係る検出ポイントの形成方法によれば、1台のスポッターを採用して一度のスポッティングでは1個の担体の表面にしかスポットできないピン方式等、担体の表面との接触方式のスポッティング法を採用している従来の

検出ポイントの形成方法に比較して、担体の表面に数千個～数万個の検出ポイント  
を有する検出用チップを大量に形成する場合の形成時間を大幅に短縮すること  
ができて、検出用チップの価格を大幅に低減し得て、検出用チップを廉価に提供  
することができる。

【 0 0 2 0 】

また、複数の噴射ユニットを所定の位置に配置してなる噴射モジュールを使用  
して、複数の担体にスポット液を同時に吐出する方式も好適に採用することがで  
きる。

【 0 0 2 1 】

本発明に係る検出ポイントの形成方法においては、検出ポイントの形成中、各  
噴射モジュールの噴射ユニットは常に使用状態にあって、噴射ユニットの噴射ノ  
ズル部内のスポット液が乾燥することがないためスポット液の噴射が常に正常に  
維持され、設定された検出ポイントを的確に形成することができる。

【 0 0 2 2 】

本発明に係る検出ポイントの形成方法においては、検出ポイントの形成中の各  
噴射モジュールの移動回数が少なくすみ、これにより、噴射モジュールの移動  
時の走行風による噴射ユニットの噴射ノズル部先端でのスポット液の乾燥が抑制  
されるとともに、各噴射モジュールの移動に伴う噴射ノズル部の振動が抑制され  
る。従って、検出ポイントの形成中、各噴射モジュールの噴射ユニットからのス  
ポット液の噴射が一層正常に維持されて、設定された検出ポイントを的確に形成  
することができ、検出用チップの品質を一層向上させることができる。

【 0 0 2 3 】

本発明に係る検出ポイントの形成方法では、各噴射モジュールを各担体の表面  
上に順次移動してスポット液を噴射する場合、噴射モジュールが担体の表面上か  
ら外れる位置に移動することがある。この場合、担体の表面上から外れて位置す  
る噴射モジュールの噴射ユニットからもスポット液を噴射させるようにして、全  
ての噴射ユニットを使用状態に保持するが、担体の表面上から外れて位置する噴  
射モジュールの噴射ユニットからのスポット液の噴射状態を、噴射状態の良否を  
判断するための判断手段とすることができるという利点がある。

## 【 0 0 2 4 】

本発明に係る検出ポイントの形成方法は、DNA断片を構成成分とする検出ポイントを有するDNAチップ、抗体を構成成分とする検出ポイントを有するバイオチップ、または、プロテインを構成成分とする検出ポイントを有するプロテインチップ等を適用対象とすることができる。これらの検出用チップのうち、特にDNAチップの検出ポイントの形成では、限られた寿命のDNA断片を含有するスポット液を取り扱うために、かかる検出ポイントの形成には可能なかぎりの迅速性が要求されることから、本発明に係る検出ポイントの形成方法は、DNAチップの形成には最適である。

## 【 0 0 2 5 】

## 【発明の実施の形態】

本発明は、被検体の検出用チップにおける検出ポイントの形成方法であり、各図は検出用チップであるDNAチップにおける検出ポイントを形成する一例を説明するものである。図1は、当該形成方法で採用するスポット液の噴出装置10と、採用する担体であるスライドガラス20（2点鎖線で示す20a～20d）の位置的关系を示している。当該噴射装置10は、本発明の検出ポイントの形成方法を試験的に実施するための試験装置であって、噴射モジュール10aを4台（10a1～10a4）配設して構成されているものであるが、実用装置は、数十台～数十台の噴射モジュール10aを装備させるものである。

## 【 0 0 2 6 】

当該噴射装置10は、支持台10b上に4台の噴射モジュール10aが配設されているもので、支持台10bを同一水平面上で、前後方向および／または左右方向（図示各矢印方向）へ間欠的に移動させるための駆動装置10cを備えている。従って、全ての噴射モジュール10aは支持台10bと一体に同一水平面上で、前後方向および／または左右方向へ間欠的に移動可能となっている。

## 【 0 0 2 7 】

一方、検出ポイントが形成されるスライドガラス20は、噴射装置10が装備している噴射モジュール10aに対応して4枚採用されるもので、各スライドガラス20a、20b、20c、20dは、噴射装置10の下方にて配置されてい

て、噴射モジュール 1 0 a に対して上下方向に所定間隔を保持して対向し得る位置関係にある。

【 0 0 2 8 】

なお、噴射モジュール 1 0 a ( 1 0 a 1 ~ 1 0 a 4 ) に関する以下の説明では、各噴射モジュール 1 0 a 1 ~ 1 0 a 4 を使い分けて説明する必要がある場合には使い分けて使用するが、各噴射モジュール 1 0 a 1 ~ 1 0 a 4 を使い分けて説明する必要がない場合には一括して噴射モジュール 1 0 a として説明する。また、スライドガラス 2 0 ( 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d ) についても、これと同様とする。

【 0 0 2 9 】

各噴射モジュール 1 0 a は、当該噴射装置 1 0 においては、図 2 に示すように 1 6 個の噴射ユニット 1 0 d を備えている。各噴射ユニット 1 0 d は、図 3 に示すように構成されている。噴射ユニット 1 0 d は、スポット液を収容するキャビティを有する基体 1 1 と、駆動手段 1 2 を備えているもので、噴射ユニット 1 0 d としては、本出願人の先願に係る特願平 1 1 - 3 0 1 6 2 6 号出願にて提案しているマイクロピペットを採用している。

【 0 0 3 0 】

当該噴射ユニット 1 0 d においては、基体 1 1 はジルコニアセラミックのグリーンシートの積層体を焼成して形成されているもので、閉塞プレート 1 1 a 、スペーサプレート 1 1 b およびノズルプレート 1 1 c からなり、内部にキャビティ 1 3 を備えている。キャビティ 1 3 には、導入孔 1 5 に連通する連通路 1 7 を介して、スポット液注入口 1 3 a が連通している。また、キャビティ 1 3 には吐出口 1 6 が連通している。

【 0 0 3 1 】

駆動手段 1 2 は圧電／電歪素子からなるもので、圧電／電歪層 1 2 a と、圧電／電歪層 1 2 a を挟んで位置する上部電極 1 2 b および下部電極 1 2 c とにより構成されている。駆動手段 1 2 は、その下部電極 1 2 c 側にて基体 1 1 の閉塞プレート 1 1 a の表面に貼着されている。当該駆動手段 1 2 においては、両電極 1 2 b , 1 2 c へ電圧を印加することにより動作するもので、両電極 1 2 b , 1 2 c

へ電圧の印加により圧電／電歪層 1 2 a が変形して、キャビティ 1 3 内の容積を減少させる。キャビティ 1 3 内の容積の減少作用のより、キャビティ 1 3 内に収容されているスポット液は、吐出口 1 6 を通して所定の速度で所定量が吐出される。

### 【 0 0 3 2 】

当該噴射ユニット 1 0 d においては、キャビティ 1 3 内に、DNA 断片を包含するスポット液が収容されて、スポット液の所定量を間欠的に吐出させることにより、スライドガラス 2 0 の表面に DNA チップの微小な検出ポイントを形成する。当該噴射ユニット 1 0 d の大きさは、形成すべき検出ポイントの大きさとの関連で設定されるが、長さが 1 mm ～ 5 mm、幅 0. 1 mm ～ 1 mm、厚み 0. 1 mm ～ 0. 5 mm 程度のものである。DNA 断片を包含するスポット液は、分子数 1 ～ 1 0 0 0 0 程度の DNA 断片を、0. 4 5 M 塩化ナトリウムおよび 0. 0 4 5 M クエン酸ナトリウム水溶液からなる緩衝液 (p H 7. 0) で分散させて調製された濃度 1  $\mu$  g /  $\mu$  l のもので、当該噴射ユニット 1 0 d を使用することにより、スポット液を直径百数十  $\mu$  m の液滴で噴射して、数百  $\mu$  m ピッチでスポットすることができる。当該噴射ユニット 1 0 d は、モジュールベース 1 4 上に起立状態に整列配置されて、噴射モジュール 1 0 a が形成されている。

### 【 0 0 3 3 】

当該噴射装置 1 0 を使用して、各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の表面に検出ポイントを形成するには、駆動装置 1 0 c を作動して支持台 1 0 b を同一水平面上にて前後方向および／または左右方向に間欠的に移動して、支持台 1 0 b に配設した各噴射モジュール 1 0 a 1 ～ 1 0 a 4 を、当該噴射装置 1 0 の下方に配置した各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の表面の所定の部位に順次対向させ、各噴射モジュール 1 0 a 1 ～ 1 0 a 4 の全ての噴射ユニット 1 0 d から、対向する各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の表面の所定の部位に向かって同時にスポット液を噴射して、当該部位に噴射ユニット 1 0 d の数に相当する検出ポイントを形成する。

### 【 0 0 3 4 】

図 4 は、検出ポイントを形成する途中にある 4 枚のスライドガラス 2 0 a, 2

0 b, 2 0 c, 2 0 d の表面を示し、また、図 5 はスライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の表面の一部を拡大して示している。

【 0 0 3 5 】

図 4 において、各黒塗り部位 a 1, b 1, c 1, d 1 は、各噴射モジュール 1 0 a 1 ~ 1 0 a 4 が第 1 回目に一度に検出ポイントを形成した形成部位である。スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の黒塗り部位 a 1, b 1, c 1, d 1 では、各噴射モジュール 1 0 a 1 ~ 1 0 a 4 の全ての噴射ユニット 1 0 d が同時にスポット液を噴出することにより同時に検出ポイントが形成され、同時に形成される検出ポイントの数は、各噴射モジュール 1 0 a 1 ~ 1 0 a 4 が有する噴射ユニット 1 0 d の数に相当する。当該噴射装置 1 0 にあっては、各黒塗り部位 a 1, b 1, c 1, d 1 での検出ポイントの数はそれぞれ 1 6 個であり、形成される全ての検出ポイントの構成成分は互いに異なるものである。

【 0 0 3 6 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 1 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の図示矢印 x 1 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の幅寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 1, 1 0 a 4 をスライドガラス 2 0 b, 2 0 c の表面上に位置させ、この移動位置にて第 2 回目のスポット液の噴射を第 1 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 b にあっては、図 5 に示すスポット部位 a 2 にて噴射モジュール 1 0 a 1 からスポット液が噴射されて、スポット部位 a 1 と同一の検出ポイントが形成され、また、スライドガラス 2 0 c にあっては、図 5 に示すスポット部位 d 2 にて噴射モジュール 1 0 a 4 からスポット液が噴射されて、スポット部位 d 1 と同一の検出ポイントが形成される。

【 0 0 3 7 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 2 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の図示矢印 y 1 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の長さ寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 1 をスライドガラス 2 0 c の表面上に位置させ、この移動位置にて第 3 回目のスポット液の噴射を第 2 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 c にあっては

、図 5 に示すスポット部位 a 3 にて噴射モジュール 1 0 a 1 からスポット液が噴射されて、スポット部位 a 1 と同一の検出ポイントが形成される。

【 0 0 3 8 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 3 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の図示矢印 x 2 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d の幅さ寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 2 , 1 0 a 1 をスライドガラス 2 0 c , 2 0 d の表面上に位置させ、この移動位置にて第 4 回目のスポット液の噴射を第 3 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 c にあっては、図 5 に示すスポット部位 b 4 にて噴射モジュール 1 0 a 2 からスポット液が噴射されて、スポット部位 b 1 と同一の検出ポイントが形成され、スライドガラス 2 0 d にあっては、図 5 に示すスポット部位 a 4 にて噴射モジュール 1 0 a 1 からスポット液が噴射されて、スポット部位 a 1 と同一の検出ポイントが形成される。

【 0 0 3 9 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 4 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の示矢印 x 3 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d の幅さ寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 2 をスライドガラス 2 0 d の表面上に位置させ、この移動位置にて第 5 回目のスポット液の噴射を第 4 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 d にあっては、図 5 に示すスポット部位 b 5 にて噴射モジュール 1 0 a 2 からスポット液が噴射されて、スポット部位 b 1 と同一の検出ポイントが形成される。

【 0 0 4 0 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 5 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の図示矢印 y 2 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d の長さ寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 2 , 1 0 a 3 をスライドガラス 2 0 a , 2 0 d の表面上に位置させ、この移動位置にて第 6 回目のスポット液の噴射を第 5 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 a にあっては、図 5 に示すスポット部位 b 6 にて噴射モジュール 1 0 a 2 からスポット液が噴射されて、スポット部位 b 1 と同一の検出ポイントが形成され、



スライドガラス 2 0 d にあっては、図 5 に示すスポット部位 c 6 にて噴射モジュール 1 0 a 3 からスポット液が噴射されて、スポット部位 c 1 と同一の検出ポイントが形成される。

## 【 0 0 4 1 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 6 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の図示矢印 y 3 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の長さ寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 3 をスライドガラス 2 0 a の表面上に位置させ、この移動位置にて第 7 回目のスポット液の噴射を第 6 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 a にあっては、図 5 に示すスポット部位 c 7 にて噴射モジュール 1 0 a 3 からスポット液が噴射されて、スポット部位 c 1 と同一の検出ポイントが形成される。

## 【 0 0 4 2 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 7 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の図示矢印 x 4 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の幅寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 3, 1 0 a 4 をスライドガラス 2 0 b, 2 0 a の表面上に位置させ、この移動位置にて第 8 回目のスポット液の噴射を第 7 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 a にあっては、図 5 に示すスポット部位 d 8 にて噴射モジュール 1 0 a 4 からスポット液が噴射されて、スポット部位 d 1 と同一の検出ポイントが形成され、スライドガラス 2 0 b にあっては、図 5 に示すスポット部位 c 8 にて噴射モジュール 1 0 a 3 からスポット液が噴射されて、スポット部位 c 1 と同一の検出ポイントが形成される。

## 【 0 0 4 3 】

当該噴射装置 1 0 においては、第 8 回目のスポット液の噴射終了後、例えば図 4 の図示矢印 x 1 方向へ間欠的に移動されて、各スライドガラス 2 0 a, 2 0 b, 2 0 c, 2 0 d の幅寸法だけ移動し、噴射モジュール 1 0 a 4 をスライドガラス 2 0 b の表面上に位置させ、この移動位置にて第 9 回目のスポット液の噴射を第 8 回目の噴射と同様に行う。これにより、スライドガラス 2 0 b にあっては、図 5 に示すスポット部位 d 9 にて噴射モジュール 1 0 a 4 からスポット液が噴射さ

れて、スポット部位 d 1 と同一の検出ポイントが形成される。

【 0 0 4 4 】

当該噴射装置 1 0 においては、以上の 9 回のスポット液の噴射により第 1 巡の噴射作動を終了する。その後、各噴射ユニット 1 0 d を洗浄して、洗浄後の各噴射ユニット 1 0 d のそれぞれに設定されたスポット液を注入して、第 2 巡の噴射作動の準備を完了する。当該噴射装置 1 0 は、準備完了後作動を再開し、上記したスポット部位の群とは隣り合う部位の群でのスポット液の噴射を、上記した噴射と同様の順序で行う。

【 0 0 4 5 】

当該検出ポイントの成形方法では、以上の検出ポイントの形成を繰り返し行うことにより、各スライドガラス 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d の表面に設定された検出ポイントを設定された数だけ形成し、各スライドガラス 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d に対応した数の DNA チップを同時に形成する。

【 0 0 4 6 】

このように、当該検出ポイントの形成方法においては、検出ポイントをスポットする手段として噴射ユニット 1 0 d を用いる噴射方式の手段を採用しているため、複数台の噴射モジュール 1 0 a を採用して、これらの噴射モジュール 1 0 a の各噴射ユニット 1 0 d から、同噴射モジュール 1 0 a に対応する数のスライドガラス 2 0 の表面に同時にスポット液を噴射することを可能として、かかる手段を採用して、数千個～数万個の検出ポイントを有する DNA チップを形成する効率を向上させている。

【 0 0 4 7 】

すなわち、当該検出ポイントの形成方法によれば、一度のスポットティングでは 1 個の担体の表面にしかスポットできないピン方式等、担体の表面との接触方式のスポットティング法を採用している従来の検出ポイントの形成方法に比較して、表面に数千個～数万個の検出ポイントを有する DNA チップを大量に形成する場合の形成時間を大幅に短縮することができて、DNA チップを廉価に提供することができる。

【 0 0 4 8 】

当該検出ポイントの形成方法においては、検出ポイントの形成中、各噴射モジュール 1 0 a の噴射ユニット 1 0 d は常に使用状態にあって、噴射ユニット 1 0 d の吐出口 1 6 内のスポット液が乾燥することがないためスポット液の噴射が常に正常に維持され、設定された検出ポイントを的確に形成することができる。

## 【 0 0 4 9 】

また、当該検出ポイントの形成方法においては、検出ポイントの形成中の各噴射モジュール 1 0 a の移動回数が少なくすみ、これにより、噴射装置 1 0 の移動に伴う走行風による噴射ユニット 1 0 d の吐出口 1 6 の先端でのスポット液の乾燥が抑制されるとともに、各噴射モジュール 1 0 a の移動に伴う吐出口 1 6 の振動が抑制される。このため、検出ポイントの成形中、各噴射モジュール 1 0 a の噴射ユニット 1 0 d からのスポット液の噴射が一層正常に維持されて、設定された検出ポイントを的確に形成することができ、DNAチップの品質を一層向上させることができる。

## 【 0 0 5 0 】

当該検出ポイントの形成方法では、各噴射モジュール 1 0 a を各スライドガラス 2 0 の表面上に順次移動してスポット液を噴射する場合、噴射モジュール 1 0 a が各スライドガラス 2 0 の表面上から外れる位置（図 4 の 2 点鎖線で示す位置）に移動する。この場合、各スライドガラス 2 0 の表面上から外れて位置する噴射モジュール 1 0 a の噴射ユニット 1 0 d からスポット液を噴射させるようにして、全ての噴射ユニット 1 0 d を使用状態に維持するが、各スライドガラス 2 0 の表面上から外れて位置する噴射モジュール 1 0 a の噴射ユニット 1 0 d からのスポット液を噴射状態を、噴射状態の良否を判断するための判断手段とすることができる。

## 【 0 0 5 1 】

なお、噴射モジュール 1 0 a が各スライドガラス 2 0 の表面上から外れた位置でスポット液を噴射するスポット部位については、図 4 に 2 点鎖線で示しており、噴射モジュール 1 0 a が各スライドガラス 2 0 の表面上から外れた位置でスポット液を噴射させること自体は、各スライドガラス 2 0 の表面での検出ポイントの形成には直接寄与しないことから、このようなスポット液のスポット部位を極

力低減させることが好ましい。低減手段としては、使用するスライドガラス 20 の枚数を多くすればよく、これにより、スライドガラス 20 の枚数に対応して、検出ポイントの形成に寄与しないスポット部位の比率を減少させることができる。

#### 【0052】

当該検出ポイントの形成方法は、DNAチップを形成する以外に、抗体を構成成分とする検出ポイントを有するバイオチップ、および、プロテインを構成成分とする検出ポイントを有するプロテインチップ等の形成にも適用される。特に、DNAチップの検出ポイントの形成では、限られた寿命のDNA断片を含有するスポット液を取り扱うために、かかる検出ポイントの形成には可能なかぎりの迅速性が要求されることから、DNAチップの形成には当該検出ポイントの形成方法が特に有効である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る検出ポイントの形成方法に使用する噴射装置の概略構成図である。

【図2】同噴射装置を構成する噴射モジュールの斜視図である。

【図3】同噴射モジュールを構成する噴射ユニットの縦断面図である。

【図4】当該検出ポイントの形成方法で検出ポイントを形成する各スライドガラスの平面図である。

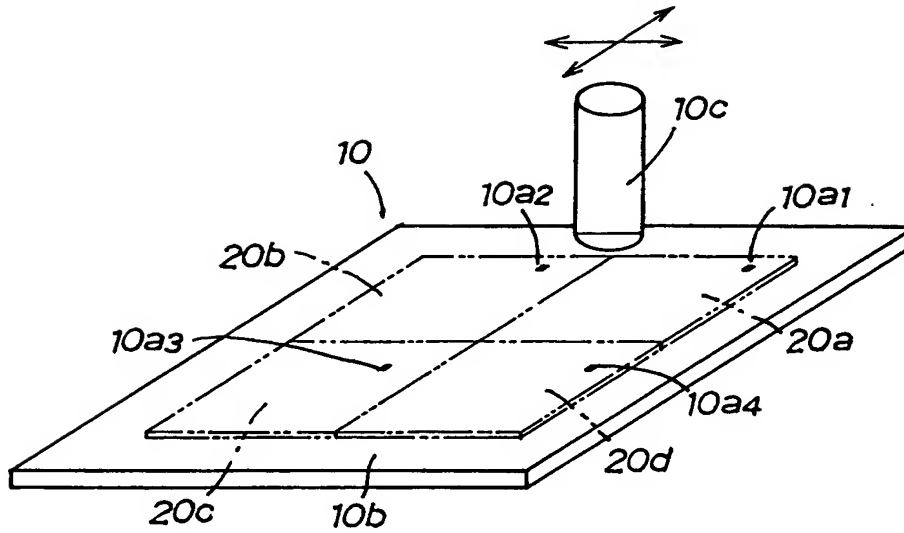
【図5】同スライドガラスの部分拡大平面図である。

#### 【符号の説明】

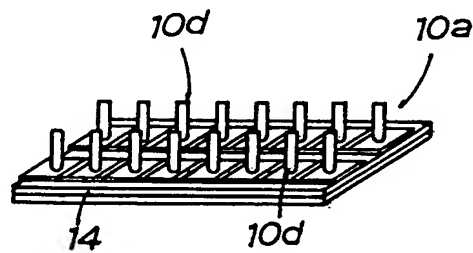
10…噴出装置、10a(10a1~10a4)…噴射モジュール、10b…支持台、10c…駆動装置、10d…噴射ユニット、11…基体、11a…閉塞プレート、11b…スペーサプレート、11c…ノズルプレート、12…駆動手段、12a…圧電/電歪層、12b, 12c…電極、13…キャビティ、13a…注入口、14…モジュールベース、15…導入孔、16…吐出口、17…連通路、20(20a, 20b, 20c, 20d)…スライドガラス。

【書類名】 図面

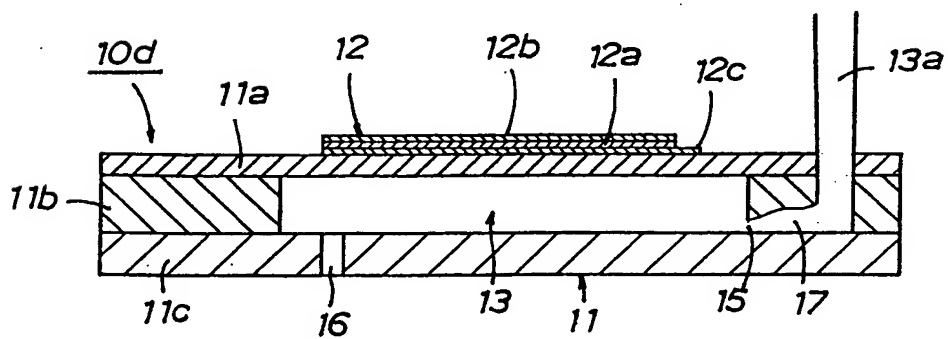
【図 1】



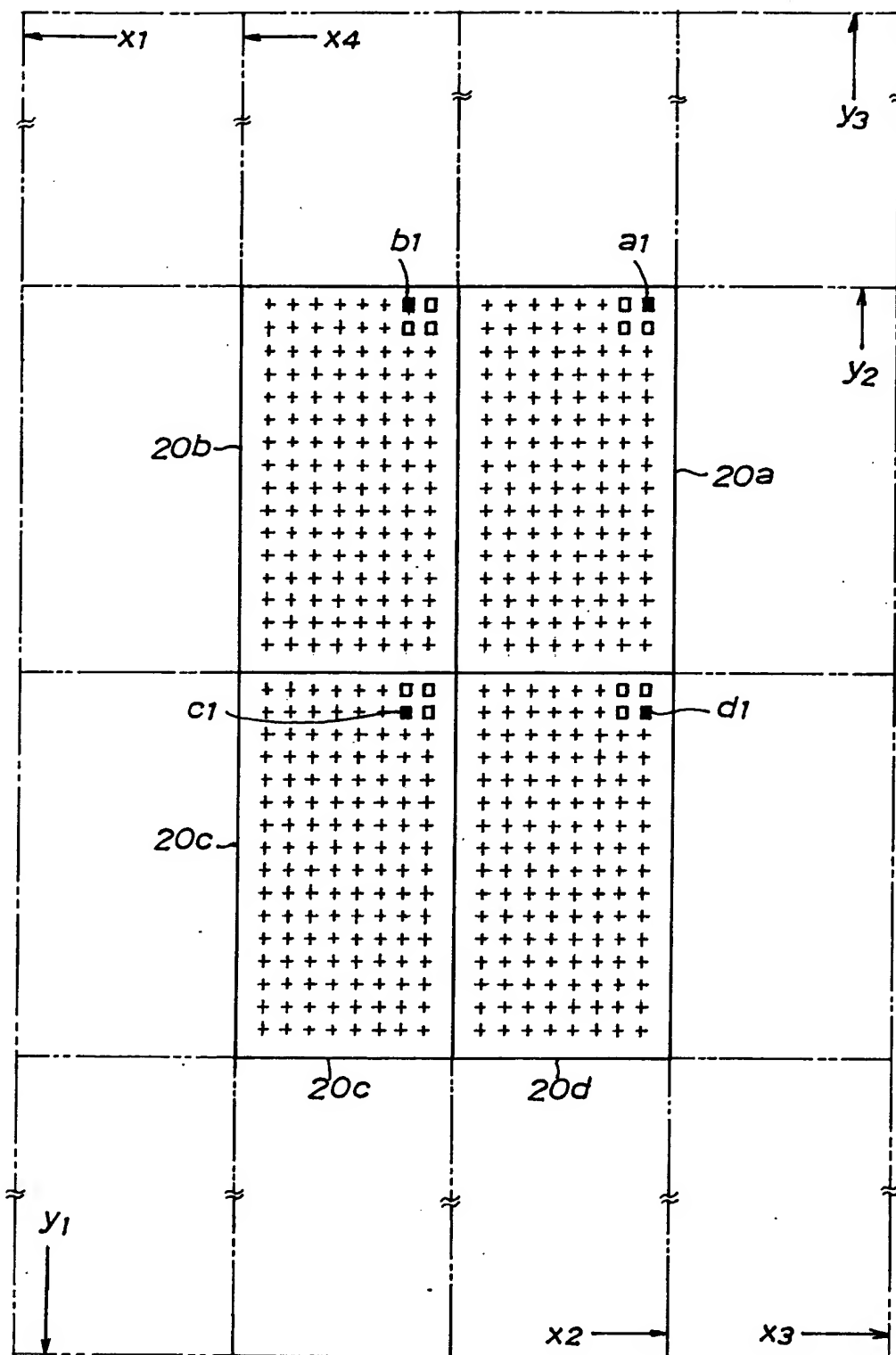
【图 2】



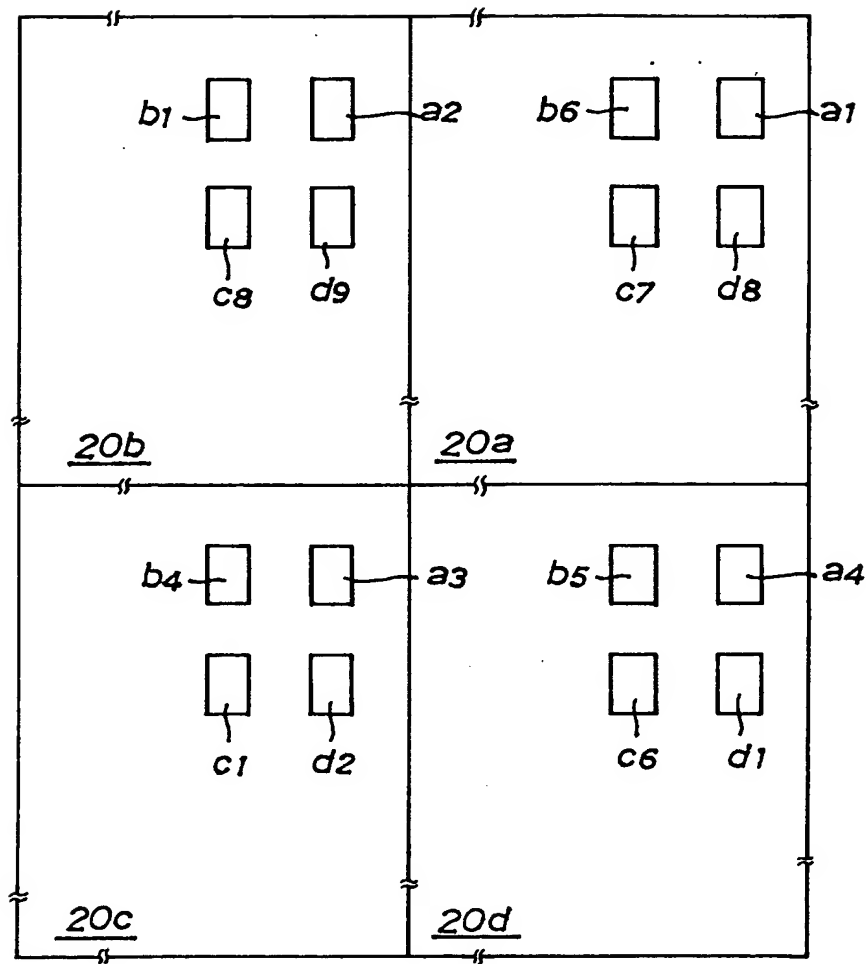
【圖 3】



【図4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 DNAチップの多数の検出ポイントの形成において、検出ポイントの構成成分を含むスポット液を、複数のスライドガラスの表面に同時にスポットすることにより、DNAチップの形成効率を高め、DNAチップを廉価に提供する。

【解決手段】 検出ポイントのスライドガラスの表面にスポットする手段として、検出ポイントの構成成分を含有するスポット液を噴射する多数の噴射ユニット 1 0 d を備える複数台の噴射モジュール 1 0 a を採用し、各噴射モジュール 1 0 a に対応する複数のスライドガラス 2 0 の表面に対して、各噴射モジュール 1 0 a の噴射ユニット 1 0 d から同時にスポット液を噴射して、各スライドガラス 2 0 の表面に同時に検出ポイントを形成するようにして、DNAチップの形成効率を高める。

【選択図】 図 1



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2000-383752
受付番号	50001629414
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成 12 年 12 月 19 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年12月18日
【特許出願人】	
【識別番号】	000004064
【住所又は居所】	愛知県名古屋市瑞穂区須田町 2 番 5 6 号
【氏名又は名称】	日本碍子株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100088971
【住所又は居所】	愛知県名古屋市中村区椿町 1 5 番 1 9 号 大正生命ビル プロスペック特許事務所
【氏名又は名称】	大庭 咲夫
【選任した代理人】	
【識別番号】	100115185
【住所又は居所】	愛知県名古屋市中村区椿町 1 5 番 1 9 号 大正生命ビル プロスペック特許事務所
【氏名又は名称】	加藤 慎治
【選任した代理人】	
【識別番号】	100076842
【住所又は居所】	愛知県名古屋市中区錦 1 丁目 6 番 1 7 号 オリジン錦 長谷国際特許事務所
【氏名又は名称】	高木 幹夫

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000004064]

1. 変更年月日

1990年 8月24日

[変更理由]

新規登録

住 所

愛知県名古屋市瑞穂区須田町2番56号

氏 名

日本碍子株式会社